

## 以咳嗽咳痰首发的合并多种自身免疫性疾病 1 例并文献复习\*

左迪迪<sup>1</sup>, 李超<sup>2</sup>, 王桂侠<sup>1△</sup>

(吉林大学白求恩第一医院:1. 内分泌与代谢科;2. 二部普外科, 长春 130000)

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)14-1969-02

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AD)是指机体对自身组织或细胞成分产生病理性免疫应答,进而引起组织损害和器官功能障碍的一组疾病。包含以自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)、自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid disease, AITD)为代表的器官特异性疾病,和以系统性红斑狼疮等为代表的系统性疾病。多种 AD 可同时发病,也可前后发病。本文探讨临床所见 1 例支气管哮喘合并原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、桥本甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)病例,旨在了解三者之间的关系及同时存在时的诊治特点,以提高对 AD 的认识。

## 1 临床资料

患者,女,42 岁,3 年内先后在本院不同科室住院 3 次。第 1 次因“发热、咳嗽、咳痰 15 d,加重伴喘息 3 d”于 2013 年 4 月入住呼吸科。患者近 5 年常于感冒时出现咳嗽症状,应用“止咳及消炎药物”可缓解,但症状易反复。15 d 前“感冒”后出现发热、咳嗽、咳痰症状,应用相关药物后症状未见明显好转。3 d 前上述症状加重,并出现喘息症状。既往有多种药物过敏史(应用阿奇霉素时恶心,应用双黄连时出现周身皮疹,青霉素皮试处出现红晕)。其母亲亦有青霉素过敏史,否认食物过敏史,否认高血压、冠心病、糖尿病病史,否认结核、肝炎等传染病史,否认吸烟、饮酒史。查体听诊双肺可闻及哮鸣音。肺部 CT 见双肺散在炎变,肺功能检查提示轻度混合型通气功能障碍,1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)占预计值 68.00%,肺活量(vital capacity, VC)占预计值 71.00%,支气管舒张试验阳性,改善率 15.00%。天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)42.10 U/L,丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)51.10 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)132.20 U/L,γ-谷氨酰转氨酶(γ-glutamyltransferase, GGT)266.60 U/L。诊断为双肺炎、支气管哮喘急性发作期,行抗感染、解痉平喘等治疗后患者好转出院。嘱患者使用布地奈德气雾剂控制哮喘发作,并定期复查肝功能。第 2 次患者因“发现肝功能异常 2 年,加重 10 d”于 2015 年 11 月入住肝胆内科。肝功能检测显示:AST 59.40 U/L,

ALT 83.30 U/L,GGT 243.50 U/L,ALP 165.90 U/L;免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G 18.70 g/L, IgA 5.08 g/L, IgM 7.29 g/L,抗核膜糖蛋白 210 抗体(抗 gp210 抗体)阳性;促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)25.00 μIU/mL,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)7.66 μIU/mL,抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-TPOAb)600.00 IU/mL。甲状腺彩超见甲状腺右叶数个结节,较大者约 11.10 mm×6.20 mm,呈实质低回声,双侧颌下及双侧颈部见多个小淋巴结。肝活检病理诊断报告:肝细胞水样变性,中度灶状坏死,局部肝窦扩张,汇管区扩张及纤维化,轻度界面炎,部分汇管区胆管破坏变性,小胆管增生明显,间质内可见大量淋巴细胞、浆细胞及散在嗜酸性粒细胞浸润。诊断为 PBC、支气管哮喘、HT,给予熊去氧胆酸片(250 mg 口服,每天 2 次)及优甲乐(25 μg 口服,每天 1 次)治疗。第 3 次患者因“咳嗽、咳痰、喘息 2 年余,加重 1 周”于 2016 年 3 月入住呼吸科。听诊双肺可闻及哮鸣音;肺部 CT 见双肺少许炎变。肺功能显示 FEV1 占预计值 72.00%,VC 占预计值 77.00%;气道总阻力增高,支气管舒张试验阴性。甲功五项测定:游离 T3 2.66 pmol/L,游离 T4 10.78 pmol/L,anti-TPOAb 388.90 IU/mL。诊断为双肺炎、支气管哮喘急性发作期、PBC、HT,给予抗感染、解痉平喘等对症支持治疗后,患者症状好转出院。

## 2 讨论

AD 发病机制复杂、病因不明,多种 AD 在早期症状不典型,同时存在时诊断、治疗有一定难度。既往有文献报道了支气管哮喘合并 AITD 的病例,以及原发性硬化性胆管炎合并 AITD 的病例,但少见三者合并出现的报道。本病例既包含了以上三种疾病,同时三者诊断和治疗方面也存在互为因果、相辅相成的关系。

支气管哮喘不是 AD,但其发病与免疫系统密切相关,具有过敏体质、相关家族史的个体是支气管哮喘的高发人群。AILD 包括 PBC、自身免疫性肝炎和原发性硬化性胆管炎。PBC 多见于中年女性,以乏力、皮肤瘙痒为主要临床表现,晚期可并发肝功能失代偿及门静脉高压。PBC 患者常合并有其他类型 AD<sup>[1]</sup>,有研究对 1975—2012 年 361 例 PBC 患者进行

了随访,有 61.22% 的患者(221/361)至少合并一种肝外 AD,最常见的是 AITD<sup>[2-4]</sup>。常见的 AITD 包括 Graves 病和 HT。其患者血液中存在多种针对甲状腺的抗体,最主要的是甲状腺球蛋白抗体和 TPOAb。在 AITD 不同临床阶段,TPOAb 水平不同,临床缓解期患者的 TPOAb 水平均低于疾病初发期,临床医生可根据动态变化判断 AITD 的治疗效果<sup>[5]</sup>。回顾本病例,患者同时合并有三种与自身免疫相关的疾病,因 PBC 和 HT 处于早期且本身症状不典型,因此只表现了支气管哮喘的临床症状。患者及时检查了肝功能、甲状腺功能、甲状腺彩超,从而确诊了 PBC 和 HT,有效避免了漏诊。

各种 AD 在治疗方面也有着盘根错节的复杂关系。1944 年 Fainberg 认识到甲状腺功能亢进可导致支气管哮喘发作或加重<sup>[6]</sup>,因此甲状腺功能减退合并支气管哮喘的患者补充甲状腺素可能会诱发或加重支气管哮喘。本病例中患者在确诊了 HT 之后开始服用优甲乐(25 μg,每天 1 次),半年后支气管哮喘复发。至于复发的原因,可能是由于气候、环境等不可控因素,也可能是由于过度补充了甲状腺激素诱发了支气管哮喘。但是复查结果提示该患者甲状腺功能和肺功能正在好转,此时应维持原最小剂量,并严格检测肺功能和甲状腺功能,根据结果调整甲状腺素片的剂量。熊去氧胆酸是 PBC 首选药物,而对于早期患者,布地奈德联合熊去氧胆酸治疗效果显著<sup>[7]</sup>。因此 PBC 与支气管哮喘二者合并出现时,该药为首选治疗药物。

AD 多症状不典型,两种及以上疾病同时存在时,诊断有一定的难度。因此当确诊某种 AD 时,应及时行甲状腺功能、肝功能、肺功能等及相应的抗体检测,

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.038

可有效避免漏诊。同时还要了解两病甚至多病存在时的治疗特点,充分认识各种疾病治疗用药之间的相互关系,注意统筹兼顾,谨防治疗不当延误病情。

## 参考文献

- [1] SHI T Y,ZHANG L N,CHEN H. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol,2013,19(7):1111-1118.
- [2] PAMFIL C,CANDREA E,BERKI E,et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome[J]. J Gastrointest Liver Dis,2015,24(1):101-104.
- [3] FLOREANI A,FRANCESCHET I,CAZZAGON N,et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2015,48(2/3):192-197.
- [4] GHORBEL I B,FEKI N B,SALEM T B,et al. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis,Sjogren's syndrome and Hashimoto's thyroiditis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2015,26(2):359-362.
- [5] 李惠萍,武晓泓,茅晓东. 甲状腺疾病患者 300 例甲状腺过氧化物酶抗体的临床变化[J]. 南京医科大学学报,2004,24(6):635-637.
- [6] JEREZ F R,PLAZA V,TARREGA J,et al. Thyroid function and difficult to manage asthma[J]. Arch bronconeumol,1998,34(9):429-432.
- [7] SILVEIRA M G,LINDOR K D. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis [J]. Expert Opin Pharmacother,2014,15(3):365-372.

(收稿日期:2017-10-17 修回日期:2018-02-24)

## 1 例遗传性凝血因子 V 缺乏症家系的基因分析

梁枫萍<sup>1</sup>,程 鹏<sup>2△</sup>

(1. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院肿瘤血液科 537000;

2. 广西医科大学第一附属医院血液内科,南宁 530021)

[中图法分类号] R554+9 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)14-1970-05

遗传性凝血因子 V(FV)缺乏症是一种罕见出血性疾病,由 FV 结构或功能缺陷导致的常染色体隐性遗传性疾病。本研究通过凝血功能及 FV 活性的检测,确诊了 1 例 FV 缺乏症患者,并对其家系成员的 FV 基因进行测序,以寻找致病突变基因,探讨其发病机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 先证者,男,33 岁,广西宾阳人,汉族,自幼无异常出血表现,2014 年因不育症就诊。查体:无阳性体征。实验室检查:凝血酶原时间(PT)

38.7 s、活化部分凝血活酶时间(APTT)133.3 s;凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)正常;FV 促凝活性(FV:C)0.6%,其他凝血因子活性正常;血常规、肝功能正常。先证者父母,广西宾阳人,非近亲婚配;对先证者的直系家系成员包括先证者父亲、母亲、妹妹均进行凝血功能及基因检测。家系成员中无皮肤、牙龈出血或外伤后出血不止等出血及出血倾向,家系成员血常规、肝功能均正常,未曾使用抗凝剂。本研究经广西医科大学第一附属医院伦理委员会批准并征